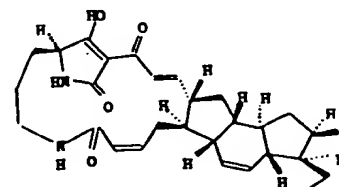


(54) ANTITUMOR AGENT

(11) 58-189114 (A) (43) 4.11.1983 (19) JP
 (21) Appl. No. 57-72960 (22) 30.4.1982
 (71) ESUESU SEIYAKU K.K. (72) KOUICHI YOKOI(3)
 (51) Int. CP. A61K31/40//C07D487/08

PURPOSE: An antitumor agent that contains ikarugamycin as an active ingredient, thus showing high antitumor activity and permitting oral administration.

CONSTITUTION: The objective agent contains ikarugamycin of the formula showing excellent antitumor activity as an active ingredient. Ikarugamycin has been known that it has antitrichomoniatic activity as well as a weak antibacterial activity against gram-positive bacteria and has following properties: molecular formula, $C_{29}H_{38}N_2O_4$; molecular weight, 478; melting point, 252~255°C; fine needle crystals. The substance is readily produced by fermentation process. The compound is combined with a diluent and aids and prepared into tablets, capsules or granules and given orally. The dose is 0.01~500mg/adult body weight kg/day on oral administration in portions.

**(54) DRUG FOR EXTERNAL USE**

(11) 58-189115 (A) (43) 4.11.1983 (19) JP
 (21) Appl. No. 57-72959 (22) 30.4.1982
 (71) KOUWA K.K. (72) TOSHIO INAGI(2)
 (51) Int. CP. A61K31/405,A61K31/015,A61K31/05

PURPOSE: A drug indomethacin for external use, prepared by adding a specific dissolution assistant to the indomethacin, capable of increasing the solubility of the indomethacin in solvents, and incorporable in various bases for the external use, and having improved percutaneous absorption.

CONSTITUTION: A drug for external use prepared by adding 0.3~10wt% one or more dissolution assistants of a 10C terpenoid or phenol to 0.1~5wt% indomethacin which is an improved nonsteroid analgesic and anti-inflammatory agent. Limonene, camphene, citronellol, geraniol, menthol, camphor, etc. may be cited as the terpenoid, and thymol, safrole, isosafrole, eugenol, etc may be cited as the phenol. The resultant mixture is then dissolved in a solvent, e.g. ethanol or isopropyl myristate, or the resultant solution is incorporated with another base for the external use and used as a solution, ointment, gelatinous ointment, cream or application agent, etc.

(54) PERNASAL ADMINISTRATION PHARMACEUTICAL

(11) 58-189118 (A) (43) 4.11.1983 (19) JP
 (21) Appl. No. 57-73731 (22) 30.4.1982
 (71) TAKEDA YAKUHI KOGYO K.K. (72) SHINICHIROU HIRAI(2)
 (51) Int. CP. A61K37/02//A61K9/00,A61K37/24,A61K37/26,A61K37/34,A61K45/02

PURPOSE: The titled pharmaceutical, containing a polypeptide having the physiological activity and a cyclodextrin, and having improved absorptivity of the polypeptide and high safety without a pain in administration.

CONSTITUTION: A pernasal administration pharmaceutical containing a polypeptide having the physiological activity, e.g. L-pyroglutamyl-L-histidyl-L-prolinamide (thyrotropin-releasing hormone) and a cyclodextrin (e.g. α -cyclodextrin). The polypeptide has a powerful hydrophilicity and low oil-water distribution coefficient and is not easily absorbed through the digestive tract due to the hydrolysis by enzymes in the wall of the digestive tract. The incorporation of the cyclodextrin increases the absorption of the polypeptide, and the pharmaceutical is highly safe in administration many times due to no taste, smell, toxicity nor irritation to the membranes.

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—189118

⑬ Int. Cl.³

A 61 K 37/02
// A 61 K 9/00
37/24
37/26
37/34
45/02

識別記号

庁内整理番号

7138—4C
7057—4C
7138—4C
7138—4C
7138—4C
7043—4C

⑭ 公開 昭和58年(1983)11月4日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑮ 経鼻投与製剤

吹田市山田西3丁目21番B—50
7号

⑯ 特 願 昭57—73731

⑰ 出 願 昭57(1982)4月30日

⑱ 発 明 者 平井真一郎

京都市下京区油小路通正面下ル
玉本町201番202番合地

⑲ 発 明 者 岡田弘晃

⑳ 発 明 者 矢敷孝司

宝塚市泉ガ丘20番18号

㉑ 出 願 人 武田薬品工業株式会社

大阪市東区道修町2丁目27番地

㉒ 代 理 人 弁理士 松居祥二

明 細 書

1. 発明の名称

経鼻投与製剤

2. 特許請求の範囲

生理活性を有するポリペプチドとシクロデキストリンとを含有する経鼻投与製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、生理活性を有するポリペプチドとシクロデキストリンとを含有する経鼻投与用ポリペプチド製剤に関する。

従来、親水性が強く油水分配率の小さい医薬化合物は消化管から吸収されないか、極めて吸収され難いことが知られている。生理活性を有するポリペプチドは一般に親水性が強く油水分配率が小さいばかりでなく、消化管内あるいは消化管壁の酵素により加水分解をうけるため、消化管からの吸収はきわめて困難である。したがって十分な薬効を期待するためには、これら生理活性を有するポリペプチドの投与は注射剤投与に限られていた。しかし注射による投与は専門家に限られる上に、

被投与者に疼痛を伴うので、殊に連続投与時においては、より簡便で適用し易い製剤が望まれる。

一方、シクロデキストリンは環状のオリゴ糖であり分子中に疎水性の空洞をもつ単分子的ホスト分子として脂溶性薬物と包接化合物を生成し、薬物の溶解度の上昇、安定化、生物学的利用率（バイオアベイラビリティ）の向上、苦味の軽減等の効果を示すことが良く知られている。きわめて安全性の高い化合物である〔薬学雑誌第101巻第857頁（1981年）〕。しかしシクロデキストリンは生理活性を有するポリペプチドのような水溶性薬物とは包接化合物をつくることはなく、今日までこれら医薬品の粘膜吸収促進剤として検討されたことはまづたくなかった。

本発明者らは、かかる消化管吸収性に乏しい生理活性を有するポリペプチドの薬理効果を有効に発現させるべく、バイオアベイラビリティを改善する製剤について鋭意研究した結果、該ポリペプチドに、それらと相互作用がほとんどないシクロデキストリンを併用することにより、経鼻投与に

において該ポリペプチドの吸収が著しく増大することを見出し、これに基づいてさらに研究した結果本発明を完成した。

本発明は、生理活性を有するポリペプチドとシクロデキストリンとを含有する経鼻投与製剤である。

本発明で用いられる生理活性を有するポリペプチドとしては、2以上のペプチドを構成するものが挙げられる。該ポリペプチドは、親水性が強く油水分配率の小さいものが挙げられる。さらに詳しくはオクタノール-水間の油水分配率が約0.1以下のものが挙げられる。該ポリペプチドとしては、分子量約200~6000.000のものが好ましい。

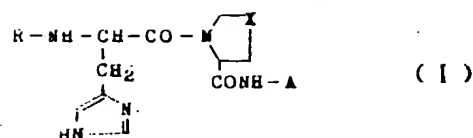
該生理活性を有するポリペプチドの具体例としてはたとえば、L-ピログルタミン-L-ヒスチジル-L-プロリンアミド(サイトロロビン・リリースング・ホルモン；以下、「TRH」と略称する。)またはこれらの塩、特に酒石酸塩(特開昭50-121273号公報参照)や、式(1)

で表わされる化合物を「DN-14.17」と称する。

さらに、該ポリペプチドとしては、黄体形成ホルモン放出ホルモン(以下、「LH-RH」と略称する。)、またはこれと同様の作用を有する同族体であつて、式(2)

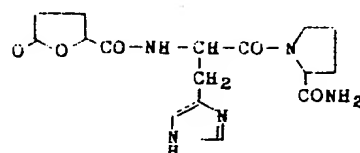
(Pyr)Glu-R₁-Trp-Ser-R₂-R₃-R₄-Arg-Pro-R₅ (2)

(R₁はHis, Tyr, Trpまたはp-NH₂-Phe, R₂はTyrまたはPhe, R₃はGlyまたはD型のアミノ酸残基, R₄はLeu, IleまたはNle, R₅はGly-NH-R₆(R₆はHまたは水酸基を有しまたは有しない低級アルキル基)またはNH-R₆(R₆は前記と同意義)を示す。)で表わされるポリペプチドまたはその塩が挙げられる(米国特許第3,853,837, 同第4,008,209, 同第3,972,859, 英国特許第1,423,083, プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブサイエンス(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)第78巻第6509~6512頁(1981年)参照)。



(式中、Aは水素、アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシを示す。Rは

$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ または $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ または $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ を示し、Xは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{S}-$ を示す。Rおよびその他の構成アミノ酸残基の各々は、L体、D体またはラセミ体のいずれであつてもよい。)またはその塩(特開昭52-118465号公報参照)で表わされるポリペプチドが挙げられる。なお、本明細書においては、上記式(1)で表わされる化合物中、下式



上記式(1)において、R₃で示されるD型のアミノ酸残基としては、たとえば炭素数が9までのα-D-アミノ酸(例、D-Leu, Ile, Nle, Val, Nval, Abu, Phe, Phg, Ser, Thr, Met, Ala, Trp, α-Aibuなどがあげられ、それらは適宜保護基(例、t-ブチル、t-ブトキシ、t-ブトキシカルボニルなど)を有していてもよい。勿論ペプチド(1)の酸塩、金属錯体化合物もペプチド(1)と同様に使用しうる。

式(2)で表わされるポリペプチドにおけるアミノ酸、ペプチド、保護基等に関し、略号で表示する場合、(IUPAC-IUB Commission on Biological Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関し光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

なお、本明細書においては、上記(1)式においてR₁=His, R₂=Tyr, R₃=D-Leu, R₄=Leu, R₅=NHCH₂-CH₃であるポリペプチドを「TAP-144」と称する。

また、さらに該ポリペプチドとしては、たとえばインスリン、ソマトスタチン、成長ホルモン、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、マクロサイト刺激ホルモン(MSH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、パソアレシン、パソアレシン誘導体〔アスモアレシン(日本内分泌学会雑誌、第54巻第5号第676~691頁(1978))参照〕、オキシトシン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、グルカゴン、ガストリン、セクレチン、パングレオザイミン、コレシストキニン、アンジオテンシン、ヒト胎盤ラクトーゲン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG)、エンケファリン、エンケファリン誘導体〔米特許第4277394号、ヨーロッパ特許出願公開第31567号公報参照〕、エンドルフィン、インダーフェロン(α 型、 β 型、 γ 型)、ウロキナーゼ、カリクレイン、サイモポイエチン、サイモシン、モナリン、ダイノルフィン、ボムベシン、ニューロテンシン、セルレイン、ブラディキ

362頁(1980年)参照。〕などが挙げられる。

本発明で用いられるシクロデキストリンとしては、 α -シクロデキストリンが特に好ましい。

本発明の経鼻投与製剤は自体公知の方法に従って製造し得る。たとえば少量のpH調整剤、防腐剤あるいは増粘剤(例えば天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体、ビニール重合体など)あるいは賦形剤が添加される。

本発明の経鼻投与用ポリペプチド含有製剤は固状、液状あるいは半固状のものに成形される。固状の場合は、上記の各成分を混合し単なる粉状の組成物としてもよいが、凍結乾燥品としてもよく、粒子径約20~250ミクロンにあるものが良い。液状の場合は、水溶液、水性懸濁液あるいは油性懸濁液のものが良い。半固状の場合は、水性または油性のゲル剤あるいは軟こう剤のものが良い。

製剤中の各成分の割合は、固状の場合には、製剤中のポリペプチドは約0.005~50W/V%、さらに好ましくは約0.01~30W/V%であり、シクロデキストリンは約2~99.995W/V

ニン、サブスタンスP、キョウトルフィン、神経成長因子などが挙げられる。

本発明で用いられるシクロデキストリンとしては、デンプンを酸またはアミラーゼで加水分解して得られる種々のシクロデキストリンの外シクロデキストリン誘導体などが挙げられる。

該シクロデキストリンとしては、たとえば α (重合度6)、 β (重合度7)、 γ (重合度8)のものが挙げられる〔ファルマシアVol. 16, 61(1980)、薬学雑誌Vol. 101, (10), 857-873(1981)、特公昭53-31223号公報参照〕。

該シクロデキストリン誘導体としては、たとえばトリ-O-メチルシクロデキストリン〔ケミカル・ファーマシクテイカル・ブレイクイン(Che-mical & Pharmaceutical Bulletin)第28巻1552-1558頁(1980)参照〕、トリアミノシクロデキストリン〔アンゲバンテ・ヘミー・インターナショナル・エディション・イン・イングリッシュ(Angewandte Chemie: International Edition in English)、第19巻、第344-

6、さらに好ましくは約5~99.99W/V%である。液状あるいは半固状の場合には、製剤中のポリペプチドの量は、約0.01~50W/V%、さらに好ましくは約0.05~40W/V%であり、シクロデキストリンの量は、約0.5~50W/V%、さらに好ましくは約1~30W/V%である。

固状製剤は自体公知の方法により製造し得る。たとえば、ミキサーにシクロデキストリンおよびさらに必要な場合には、賦形剤を加え混合したものに、該ポリペプチドを少量の水に溶解したものを徐々に加え練合をおこなう。その後これを適当な温度、真空下で乾燥し、乾燥物を粉碎し固状製剤を得る。あるいは該ポリペプチドおよびシクロデキストリンさらに必要な場合には賦形剤の混合末に水を加え完全に溶解したのち、凍結乾燥あるいはスプレードライにより脱水乾燥し、乾燥物を適当に粉碎し固状製剤を得る。

該賦形剤としてはたとえば、グルコース、マニトール、イノシトール、蔗糖、乳糖、フラクトース、でんぷん、コーンスターチ、微結晶セルロー

ス、ハイドロオキシプロピルセルロース、ハイドロオキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

液状製剤の製造法としては自体公知の手段に従つて製造することができる。たとえば経鼻投与用水性液剤は、該ポリペプチドおよびシクロデキストリンを水、緩衝液、含水溶液に溶解、懸濁あるいは乳化することによつて製造できる。また、経鼻投与用油性懸濁剤は該ポリペプチドとシクロデキストリンとを油性基剤に懸濁あるいは乳化することによつて製造できる。該緩衝液としてはたとえばゼーレンセン (Sørensen) 緩衝液 (Ergeb. Physiol. 12, 393 (1912))、クラークルプス (Clark-Lubs) 緩衝液 (J. Bact. 2, (1), 109, 191 (1917))、マクレーン (MacLaine) 緩衝液 (J. Biol. Chem. 49, 183 (1921))、ミカエリス (Michaelis) 緩衝液 (Die Wasserstoffionenkonzentration, p. 186 (1914))、コルソフ (Kolthoff) 緩衝液 (Biochem. Z. 179, 410 (1926)) などが挙げられる。

れる酸としては、たとえば無機酸 (例、塩酸、ホウ酸、リン酸、炭酸、重炭酸など)、アミノ酸あるいは有機酸 (例、モノカルボン酸、オキシカルボン酸、ポリカルボン酸) などが挙げられ、塩基としてはたとえば水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられ、緩衝液としては前記した緩衝液と同様のものが挙げられる。

該水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類 (例、トラガカントガム、アカシアガム、カラヤガム、アイルランド苔、グアヤクガム、キサンタンガム、ローカストビーンガム等)、セルロース誘導体 (例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等)、アクリル酸重合体 (例、ポリアクリル酸、ポリメタアクリル酸等)、ビニル重合体 (例、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、カルボキシポリメチレン等)、合成多糖類 (例、ポリシュークロース、ポリグルコース、ポリラクトース等)、でんぷん、デキストリン、ペクチン、アルギ

油性基剤としては、例えばゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、大豆油、綿実油、落花生油、ツノリン、ワセリン、パラフィン、アイソパー、シリコン油、さらに炭素数6ないし30の脂肪酸あるいはそれらのグリセリンまたはアルコールのエステルなどがあげられ、これらを単独で使用しても2種以上を混合して用いても良い。

半固状製剤の製造法としては自体公知の手段に従つて、水性または油性のゲル剤あるいは軟こう剤を製造することができる。たとえば経鼻投与用水性ゲル剤はシクロデキストリンの水溶液または水性懸濁液を調製し、これに必要あればpH調整剤、防腐剤等を加える。この溶液を二分し、その一方に水性ゲル基剤を溶解または分散させ、適度に加温あるいは冷却して安定なゲルを形成させる。他方の溶液に該ポリペプチドを溶解し、両者を均一に混合して水性ゲル剤を製造しうる。

上記におけるpHの調整は、たとえば酸、塩基、緩衝液などを製剤の製造工程中に添加することにより行なうことができる。pHの調整に用いら

る酸ソーダ等があげられる。これらの基剤は適宜、2種以上の混合物としても使用しうる。

経鼻投与用油性軟こう剤は、加熱熔融した油性基剤にシクロデキストリンおよび該ポリペプチドを均一に分散し攪拌しながら冷却することによつて製造できる。油性基剤としては、前記したそれと同様のものが挙げられる。

経鼻投与用製剤に防腐剤を添加してもよく、該防腐剤としてはたとえば、パラオキシ安息香酸エステル類、フェノール、クレゾール等のフェノール性物質、クロロブタノール、フェニチルエチルアルコール、プロピレングリコール等のアルコール類、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の塩性石けん、安息香酸、ソルビン酸、デヒドロ酢酸、亜硫酸およびそれらの塩、亜硫酸水素ナトリウム等の酸あるいはその塩を用いることができる。

本発明の経鼻投与製剤を投与する方法としては、固状製剤の場合、粉末を充填したカプセルを、針を備えた専用のスプレー器具にセットして針を貫

通させ、それによりカプセルの上下に微小な孔をあけ、次いで空気をゴム球で送りこんで粉末を鼻腔内に噴出させる方法などが挙げられる。

液状製剤の場合、製剤を点鼻容器、スプレー容器およびこのような液剤を鼻腔内に適用するのに適した同様な容器に入れ、鼻腔内に滴下あるいは噴霧投与する方法などが挙げられる。

半固状製剤の場合、製剤をチューブに充填し投与時にチューブの口にアプリケーションを付け直接鼻腔内に投与するか、あるいは鼻腔内挿入具を用いそれに製剤を一定量取つて鼻腔内に投与する方法などが挙げられる。

ポリペプチドの投与量は、種類あるいは疾病の状態により異なるが、製剤の量としては1回あたり固状製剤の場合は約5mg～100mg、液状製剤の場合は約0.05ml～0.5ml、半固状製剤の場合は約50mg～500mgが適当な範囲である。

本発明は下記の特徴を有する。

1) 消化管吸収性に乏しい生理活性を有するポリペプチドを注射以外の投与経路から投与し、高い

(1981年)に記載の方法に従い、経鼻投与のための手術を施した後、マイクロビペットで0.1ml/kgの容量のインスリン投与液を外鼻孔より直接鼻腔内に投与し、経時的に尾静脈より採血し、血糖値を測定した。

なおインスリン投与液としては、ブタインスリン10Uあるいは20U(約0.2mgあるいは0.8mg)と、 α -、 β -あるいは γ -シクロデキストリンを0mg～10mg(0～10%に相当)をpH 7.4等張緩衝液0.1mlに溶解したものを用いた。ただし、 β -シクロデキストリンの場合は飽和溶解度が約1.8%であるのでそれ以上の濃度の時には懸濁液として投与した。

対照としてインスリンを静脈内投与した後、同様に血糖値を測定した。

結果を表-1に示す。表-1に示す通り、 α -、 β -または γ -シクロデキストリンの添加により、無添加の場合に比べ、著しい血糖降下を認め、インスリンが有効に鼻粘膜から吸収されていることがわかる。

生物学的利用率(bioavailability)を得ることができる。

2) 投与時の疼痛がなく、簡単に生理活性を有するポリペプチドを投与しうる。

3) 連続多回投与の必要な場合には、患者自ら容易に投与でき自宅療法が可能になる。

4) 吸収促進剤として用いたシクロデキストリンは、無味、無臭で毒性も少なく、粘膜刺激性もほとんどみとめられないので、多回投与してもきわめて安全な製剤を製することができる。

以下、実施例、実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。なお、以下において濃度を表わすパーセント(%)は、重量/容量パーセント(W/V%)を表わす。

実施例1

16時間絶食させた体重約250gのSD系雄性ラット(各群3匹以上)をベントバルビタール麻酔をし、インターナショナル・ジャーナル・オブ・ファーマシューティクス(International Journal of Pharmaceutics)第7巻第317頁

表-1 ラットにインスリンを経鼻投与したのちの血糖値の変化

	投与方法	インスリンの投与量	シクロデキストリンの種類と濃度	血糖値の変化(%)			
				投与前	1hr	2hr	4hr
対 照	静脈内投与	U/kg 5	—	100	296	316	417
	経鼻投与	10	—	100	937	993	1030
	経鼻投与	20	—	100	924	906	999
本 発 明	経鼻投与	10	α , 3%	100	735	597	629
	経鼻投与	10	α , 5%	100	594	468	544
	経鼻投与	10	α , 10%	100	338	248	403
	経鼻投与	20	α , 5%	100	643	384	479
	経鼻投与	10	β , 10%	100	625	486	497
	経鼻投与	10	γ , 10%	100	800	810	742

実施例2

^{14}C -DN-1417の2mg/kg相当量と α -シクロデキストリン5mg(5%相当量)とを0.1mlの生理食塩水に溶解し、実施例1に示したと同様の方法でラット鼻腔内にマイクロビペットで0.1mlを投与し、経時的に尾静脈より採血し血漿中の

全放射能を測定することにより血中濃度を求めた。比較実験として同一投与量の皮下投与および α -シクロデキストリンを添加しないものの経鼻投与についても同様の実験をおこなった。

表-2にその結果を示したが、本発明の製剤を経鼻投与することにより、ペプチドの吸収は著しく増大することが明らかとなり、皮下投与に対する生物学的利用率は約10%から約50%と5倍増大した。

表-2 フットにDN-1417(2mg/kg)を経鼻投与したのちの血中濃度					
	投与方法	シクロデキストリン含量	血中濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$		
			1hr	2hr	4hr
対照	皮下投与	—	2.3	1.6	0.76
	経鼻投与	—	0.22	0.21	0.23
本発明	経鼻投与	α , 5%	1.3	1.0	0.51

実施例3

TAP-144の100 μg と α -シクロデキストリン5mgを0.1mlの生理食塩水に溶解し、

実験例1と同様の方法でフットに0.1ml/kg相当量を鼻腔内に投与した(TAP-144の投与量は100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に相当する)。経時的に尾静脈より採血し、血清中のTAP-144をラジオイムノアッセイ法により定量した。比較実験として同一投与量を皮下投与あるいは α -シクロデキストリン無添加の製剤を経鼻投与したものについて同様に検討した。

表-3にその結果を示したが、本発明の組成物は経鼻投与することによりペプチドの吸収は著しく増大し、皮下投与に対する生物学的利用率は約20%から約70%と3.5倍増大することが明らかとなった。

表-3 フットにTAP-144 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)を経鼻投与したのちの血中濃度						
	投与方法	シクロデキストリン	血中濃度 ng/ml			
			0.5hr	1hr	2hr	4hr
対照	皮下投与	—	44.0	40.2	24.0	0.7
	経鼻投与	—	3.2	3.9	3.5	3.9
本発明	経鼻投与	α , 5%	32.1	30.3	16.4	6.8

実施例4

ブタインスリン5000U(約200mg)をpH 7.4の等張リン酸緩衝液8mlに溶解し、さらに α -シクロデキストリン500mgとタロロブタノール20mgとを加え完全に溶解したのち、生理食塩水で10mlの溶液とした。これを点鼻容器に入れ、1回約0.1mlを噴霧投与する。

実施例5

DN-1417 200mg, マンニトール200mgおよび β -シクロデキストリン200mgを精製水40mlに溶解し凍結乾燥した。得られた乾燥物を粉碎し約20~250ミクロンの粒子径の粉末とした。その内の30mgを4号のハードセラチンカプセルに充填した。投与の際はこのカプセルを、カプセルに孔を開けるための針と空気を送るためのゴム球のついた専用のスプレー器具にセットし、カプセルの両端に孔を開け次いでゴム球を押して空気を送り先端より粉末を鼻腔内に投与する。

実施例6

メチルパラベン0.12%, プロピルパラベン0.01%を溶解したpH 7.4等張緩衝液16mlに α -シクロデキストリン1gおよびTAP-144の2gを溶解し、これにメチルセルロース(メトロース90SH 4000, 信越化学株式会社製)200mgを加えよく攪拌し均一な粘濁溶液とし、緩衝液で全量を20gとした。このものを100mgを経鼻投与用アプリケーションに充填し鼻腔内に投与する。

実施例7

天然型LH-RH(一般式(Ⅰ)において、 $R_1 = \text{His}$, $R_2 = \text{Tyr}$, $R_3 = \text{Gly}$, $R_4 = \text{Leu}$, $R_5 = \text{Gly-NH}_2$ であるペプチド)500mgと α -シクロデキストリン1gとを乳鉢にとり、加熱溶解したフノリン1gを加えよく混合分散した。次に攪拌下ミグリオール812(ダイナミット・ノベル(Dynalmit Nobel)社製, 西ドイツ)を徐々に加え全量を10gとし、油性懸濁剤とした。これをスボイドのついた容器に入れ、毎回0.1gを鼻腔内に直接投与する。

実施例5

α-シクロデキストリン50mgとα-インター
フェロン100000U(ヒト白血球由来インター
フェロン)を生理食塩水1mlに溶解し、溶液と
した。これをスポイド付点鼻容器に入れ、0.1
mlを鼻腔内に投与する。

実施例6

ガスセブレッツシン2mgとα-シクロデキストリ
ン1gとを生理食塩水10mlに溶解し、メチルセ
ルロース100mgを加えて粘調な液とした。この
内の0.2mlをアプリーケーターにて直接鼻腔内
に投与する。

実施例7

エンケファリン1gとα-シクロデキストリン
3gを生理食塩水に溶解し溶液とした。これを噴
霧容器に入れ、毎回0.2mlを鼻腔内に噴霧投与
する。

代理人 弁護士 松 居 祥 二

